

Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь у пациентов с кратковременной инсомнией

А.П. Рачин

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России;
Россия, 121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32;

Контакты: Андрей Петрович Рачин 7851377@gmail.com

Седативные растительные средства являются альтернативой рецептурным лекарствам для облегчения симптомов тревожных расстройств и инсомнии. В качестве успокаивающих средств наиболее широкое применение в неврологии нашли валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L.), мята перечная (*Mentha piperita* L.) и Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.). В настоящей статье представлены результаты открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности применения растительных препаратов Персен® и Персен® Ночь, содержащих экстракты указанных растений, у пациентов с кратковременной инсомнией. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте 18–65 лет (средний возраст $42,4 \pm 6,9$ года), страдающих кратковременной инсомнией на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств; 30 из них получали препарат Персен® по 2 таблетки в сутки и 30 – Персен® Ночь по 1 капсуле за 30–60 мин до сна на протяжении 4 нед. Большинство (76,5 %) больных связывали начало инсомнии с какой-либо психотравмирующей ситуацией (остро возникшие финансовые трудности, проблемы на работе и др.). Персен® Ночь в основном влиял на пресомнические и интрасомнические проявления: наличие поверхностного сна, количество ночных пробуждений, скорость засыпания. К окончанию терапии этим препаратом у 39,7 % пациентов засыпание наступало через 10–15 мин, а у 92,2 % – в течение 30 мин, тогда как для препарата Персен® – у 17,4 и 80,3 % соответственно ($p < 0,05$). В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и постсомнические расстройства, такие как дневная сонливость, в большей степени способствовал уменьшению тревожности и улучшению настроения. Оба препарата обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности, что позволяет рекомендовать их пациентам, страдающим инсомнией и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: Персен®, Персен® Ночь, кратковременная инсомния, расстройства адаптации, коморбидное тревожно-депрессивное расстройство

DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-2-41-46

Comparative randomized open-label trial on efficacy and safety of Persen® and Persen® Night herbal extracts in patients with short-term insomnia

A.P. Rachin

Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and SPA Medicine, Ministry of Health of Russia;
32 Novy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Herbal sedatives serve an alternative to antipsychotics and hypnotics aimed to alleviate symptoms of anxious disorders and insomnia. *Valeriana officinalis* L., *Mentha piperita* L. and *Melissa officinalis* are most widely used in neurology as sedatives of herbal origin. We present the results of a randomized open-label trial on efficiency and safety of Persen® and Persen® Night containing extracts of the above mentioned plants in patients with short-term insomnia. The study consisted of 60 subjects of 18–65 y.o. (mean 42.4 ± 6.9 y.o.) with short-term insomnia due to adjustment disorder or mixed anxiety-depressive disorders: 30 of them got Persen® 2 tablets a day and 30 – Persen® Night, 1 capsule 30–60 min before sleep during 4 weeks. The majority (76.5 %) of patients referred the onset of insomnia with psychosocial traumatic stressor. Persen® Night's main action was found on superficial sleep, number of night awakenings, sleep onset rate. At the end of the therapy with this substance 39.7 % of patients fell asleep in 10–15 min, and 92.2 % – in 30 min, accordingly, while for Persen® at 17.4 and 80.3 % accordingly ($p < 0.05$). In the meantime Persen® decreased the bad sleep perception at awakening and day somnolence, mostly attributed to the mood improvement and decrease of anxiety. Levels of efficacy and safety for both substances were significant, allowing to regard them as potential phytotherapeutic agent in the treatment of insomnia and mixed anxiety-depressive disorders.

Key words: Persen®, Persen® Night, short-term insomnia, adjustment disorder, mixed anxiety-depressive disorders

Введение

Инсомния — расстройство, связанное с трудностями инициации или поддержания сна. При этом повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна случаются, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляются нарушениями дневной деятельности различного вида. Эпизодическая инсомния часто является следствием эмоционального стресса, связанного с экстремальными ситуациями, чрезвычайными происшествиями, утратами и болезнями близких людей, а также с обычными бытовыми, конфликтными и психотравмирующими ситуациями в семье и на работе. Также причиной нарушенного сна может стать значимое для человека радостное событие, вызывающее перевозбуждение. Кратковременная инсомния возникает при нарушениях адаптации и хронических соматических заболеваниях, особенно сопровождающихся болевыми или тревожно-депрессивными состояниями. Как правило, при кратковременной инсомнии сила психотравмирующего воздействия для человека более выражена, чем при эпизодической.

Результаты клинико-эпидемиологических исследований показывают, что коморбидные тревожно-депрессивные расстройства при инсомнии встречаются с частотой 65–87 %. Сочетание нарушений сна и коморбидных расстройств отражает особенности общего невротического состояния и тем самым предоставляет дополнительные возможности решения диагностических и терапевтических вопросов [1].

Коморбидные расстройства при нарушениях сна, с одной стороны, рассматриваются как типичное проявление в клинической картине нарушений невротического круга, а с другой — первично возникшая инсомния при прогрессировании и отсутствии своевременной терапии нередко является пусковым механизмом, обуславливающим присоединение иных невротических расстройств или другой формы психической патологии [2].

Пациенты с первично-мышечными [3, 4] и митохондриальными миопатиями [5], невральными и нейрональными наследственными заболеваниями [6], а также аутоиммунными синаптическими болезнями (миастения и миастенические синдромы) [7], как и пациенты с ненаследственными нервно-мышечными болезнями, страдают тревожными расстройствами и нарушениями сна, связанными и не связанными с проблемами дыхания и апноэ вследствие слабости дыхательной мускулатуры.

Основные характеристики инсомнии:

- стойкий характер нарушений сна (в течение нескольких ночей);
- возможность развития разнообразных типов нарушения структуры сна;
- наличие достаточного времени для обеспечения сна у человека;

- возникновение нарушений дневного функционирования в виде снижения внимания, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов и т. д.

Клинический прогноз и выбор методов терапии инсомнических нарушений зависят от оценки целого ряда факторов, включая как сопутствующие коморбидные расстройства, так и нозологическую принадлежность заболевания. Поэтому вопросы клинической квалификации инсомний и коморбидных расстройств, их типология, изучение динамики психического состояния до сих пор остаются актуальными.

К лекарственным средствам, изготовленным из растений, доверие пациентов традиционно выше, чем к синтетическим, что может повышать результативность лечения [8]. В целях достижения седативного эффекта в различных клинических ситуациях нередко используют лекарственные растения и/или препараты на их основе: пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*), хмель обыкновенный (*Humulus lupulus L.*), пион уклоняющийся (*Paeonia anomala L.*), страстоцвет мясокрасный (*Passiflora incarnata L.*), арника горная (*Arnica montana L.*), льнянка обыкновенная (*Linaria vulgaris Mill.*) и др. [9]. Необходимо выделить 3 фитотерапевтических агента, наиболее исследованных и широко применяемых в неврологии: валериану лекарственную (*Valeriana officinalis L.*), мяту перечную (*Mentha piperita L.*) и мелиссу лекарственную (*Melissa officinalis L.*) [9–21].

Назначение снотворных препаратов при нервно-мышечной патологии требует большой осторожности с учетом их возможного действия на нервно-мышечную передачу, что может привести к ухудшению состояния пациентов с миастенией и миастеническими синдромами [22]. В связи с этим использование растительного препарата Персен[®], не оказывающего миорелаксирующего и синаптического действий, может оказаться эффективным.

Мы провели открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Персен[®] и Персен[®] Ночь при кратковременной инсомнии (пре- и интрасомнии) у пациентов, страдающих нарушениями адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов (34 мужчины, 26 женщин) в возрасте 18–65 лет (средний возраст $42,4 \pm 6,9$ года), страдающих кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомнии) на фоне нарушений адаптации или коморбидных тревожно-депрессивных расстройств.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-ю группу вошли 18 мужчин и 12 женщин (средний возраст 42,1 года), у которых терапию проводили по следующей схеме: препарат Персен[®] внутрь, запи-

вая водой, независимо от приема пищи по 2 таблетки в сутки за 30 мин до сна, длительность — 4 нед. Во 2-ю группу были включены 16 мужчин и 14 женщин (средний возраст 41,7 года), которые на протяжении 4 нед принимали Персен® Ночь по 1 капсуле (при необходимости 2) за 1 ч до сна.

Всем пациентам в начале терапии и через 30 дней после нее выполняли комплексное клиническое, неврологическое и психометрическое обследование с использованием визуальной аналоговой шкалы, шкалы самооценки качества сна, шкалы оценки качества сна, шкалы самооценки и оценки тревоги Ч.Д. Спилберга и опросника Бека.

Эффективность терапии оценивали с помощью клинических и психометрических методов исследования через 4 нед лечения.

Оценку эффективности и переносимости исследуемого препарата у конкретных больных осуществляли по следующим градациям: эффективность — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, отсутствие эффекта; переносимость — очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая. Во время каждого визита пациента проводили общий осмотр с оценкой жизненно важных показателей. Данные о текущем медицинском состоянии вносили в индивидуальную регистрационную карту.

Все индивидуальные карты пациентов были обработаны с помощью методов описательной и сравнительной статистики. Описательную статистику выполняли для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной. При анализе количественных переменных определяли их среднее арифметическое, минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение, а при анализе качественных переменных — их частоту и долю (в процентах) от общего числа. Статистический анализ осуществляли в зависимости от распределения выборочной совокупности с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова—Смирнова с использованием пакета статистических программ Statistica и SAS 8.12 для Windows XP. Все статистические тесты выполняли для двустороннего уровня статистической значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты проводимого статистического анализа были представлены в виде таблиц и графиков.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность коморбидных тревожно-депрессивных расстройств у пациентов на момент включения в исследование составила $24,5 \pm 8,5$ дня. Подавляющее большинство (76,5 %) больных связывали начало инсомнии с какой-либо психотравмирующей ситуацией (остро возникшие финансовые трудности, проблемы на работе и в семье и другие обстоятельства).

Изучение динамики развития инсомний при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах позволило установить, что в 54,8 % случаев невротическое расстройство манифестировало инсомническими проявлениями (первичная инсомния), в 23,5 % случаев инсомния развивалась на фоне уже имеющейся невротической симптоматики (вторичная инсомния). В ряде случаев (11,7 %) имело место одновременное развитие нарушений сна с основными тревожно-депрессивными симптомами.

У 63,4 % пациентов в анамнезе были отмечены эпизоды нарушения сна различной продолжительности: 1–5 дней (26,4 %), 7–14 дней (73,6 %). В остальных случаях обращение с жалобами на расстройства сна было первичным. Анализ показал, что большинство (76,2 %) больных уже в преморбиде были склонны к субклинически выраженным тревожно-депрессивным коморбидным состояниям с последующим возникновением инсомнических расстройств в ответ на психогенную провокацию. Особенности нарушения цикла «сон—бодрствование» в подобных условиях были различными: нарушенное засыпание (62,2 %); поверхностный сон с частыми пробуждениями (54,3 %); «однократная» тотальная инсомния (4,2 %). Указанные данные свидетельствуют о преобладании в выборке пациентов с конституциональной предрасположенностью к расстройствам сна.

Значительная часть (54,3 %) обследованных ранее принимали препараты для лечения инсомнии: 42,4 % употребляли снотворные средства, как правило, несистематически, в 9,3 % случаев проводилось предшествующее курсовое лечение. Наиболее распространенными препаратами для терапии нарушений сна были Z-лекарства (Золпидем, Зопиклон); 34,3 % пациентов применяли бензодиазепиновые производные (Феназепам и др.), 3,5 % — антигистаминные препараты (Димедрол), 13,5 % — Донормил, 4,8 % — Персен® Форте. Хорошую и среднюю эффективность предшествующей терапии отмечали 46,3 % больных, особенно на препараты группы Z-лекарства. Отрицательно оценивали эффективность проводимого ранее лечения бензодиазепиновыми или антигистаминными гипнотиками 11,3 % пациентов.

Определение преморбидных особенностей личности в исследуемой группе показало, что у 43,6 % обследованных с инсомниями при невротических расстройствах определялись заострения отдельных черт характера, в частности высокий уровень личностной тревожности. Полученные данные подтверждают сведения других авторов о существенной роли тревожно-мнительных черт личности в клинической синдромологии расстройств сна.

У всех больных выявляли клинически оформленные нарушения сна, выходящие на передний план в клинической картине невротического состояния. При анализе инсомнических расстройств отмечали

такую закономерность в выборке, как одновременное предъявление большого числа разнообразных сомнологических жалоб, отражающих полиморфизм инсомнических нарушений, однако в большинстве случаев только одна жалоба являлась основной, тогда как другие оказывались второстепенными.

Наиболее частыми были жалобы на трудности засыпания вечером (72,4 %), частые (более 3–4 раз за ночь) ночные пробуждения (62,3 %), затруднение утреннего пробуждения (41,6 %), дневная сонливость (39,6 %), отсутствие чувства отдыха после ночного сна (35,1 %), внезапные ночные пробуждения с затрудненным повторным засыпанием (28,3 %). Статистически достоверных различий между группами, а также по гендерному признаку до начала терапии не выявлено. Анализ связей между субъективными показателями структуры сна продемонстрировал, что затрудненное утреннее пробуждение связано с длительностью засыпания ($p < 0,01$) и отсутствием чувства отдыха после сна ($p < 0,01$).

Поверхностный сон достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с отсутствием чувства отдыха после сна. Между длительностью сна и ощущением бодрости утром значимых связей не обнаружено. Выявлена связь между отсутствием чувства сна и субъективными утренними ощущениями (вялость, разбитость, раздражительность, головные боли). Установлено, что раннее окончательное пробуждение не сопровождается плохим самочувствием с утра. Субъективно пациенты этой группы в большинстве случаев испытывали с утра бодрость и работоспособность.

Исходя из полученных данных, можно констатировать, что длительное засыпание и затрудненное утреннее пробуждение ассоциируются с отсутствием чувства отдыха после сна. Напротив, утреннее самочувствие практически не связано с интрасомническими расстройствами.

Субъективными причинами, затрудняющими наступление сна, являлись в большинстве (78,4 %) случаев переживания, сопряженные с преморбидной психогенной ситуацией (тягостные неприятные мысли, связанные с событиями минувшего дня) или причины соматического характера (алгические феномены или вегетативные расстройства). Отсутствие желания спать вызывало тревожное ожидание сна. Часть пациентов испытывали страх не перед процессом засыпания непосредственно, а перед явлениями, которыми он сопровождался (аффективными, соматическими, вегетативными, мышечными и др.). У некоторых (8,9 %) больных формировалось сверхценное отношение ко сну, которое фиксировалось в стойкий страх перед бессонницей. По мере персистирования пресомнических расстройств в клинической картине состояния обнаруживались признаки астенизации с жалобами на нарушение способности к повседневным функциям из-за инсомнии.

Через 4 нед проводимой терапии мы выявили достоверное улучшение качества сна по визуальной аналоговой шкале с динамикой исследуемого параметра в 1-й группе с 3,2 до 7,4 балла, а во 2-й — с 3,1 до 7,3 балла (табл. 1).

Таблица 1. Динамика параметра качества сна по визуальной аналоговой шкале самооценки

Группа	Параметр, баллы	
	до лечения	после лечения
1-я	3,2 ± 0,27*	7,4 ± 0,43
2-я	3,1 ± 0,24*	7,3 ± 0,54

*Достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Анализ данных показал определенные различия в эффективности изученных препаратов в отношении инсомнических проявлений — число респондеров различалось в зависимости от применяемого препарата. Так, уже в 1-й день лечения во 2-й группе выраженное улучшение было зарегистрировано у 28,7 % больных, в 1-й группе — у 19,8 %; к окончанию терапии — у 71,2 и 69,8 % соответственно.

Следует отметить, что препарат Персен® Ночь в большей степени влиял на пресомнические и интрасомнические проявления: скорость засыпания (к окончанию терапии у 39,7 % пациентов засыпание наступало через 10–15 мин), наличие поверхностного сна и число ночных пробуждений. В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и представленность постсомнических расстройств, таких как дневная сонливость (табл. 2, рис. 1, 2).

Таким образом, применение препарата Персен® Ночь характеризовалось быстротой наступления снотворного эффекта, влиянием на положительную динамику пре- и интрасомнических расстройств, в то время как Персен® способствовал регрессу постсомнических проявлений инсомнии.

В процессе исследования мы показали достоверное снижение уровня реактивной тревожности после проведенного лечения в сравниваемых группах. В 1-й группе после лечения средний балл реактивной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина составил $36,2 \pm 1,78$, во 2-й — $34,7 \pm 1,58$, что достоверно ниже, чем до лечения ($42,2 \pm 1,21$ и $41,9 \pm 1,37$ соответственно), и соответствует умеренной степени тревожности.

Оценивая результаты исследования, следует констатировать факт наличия статистически достоверных противотревожного и антидепрессивного эффектов применения обоих препаратов через 4 нед терапии, при этом разница между препаратами недостоверна.

Антидепрессивный эффект ранее в научной литературе не обсуждался. Вероятно, он связан с антиде-

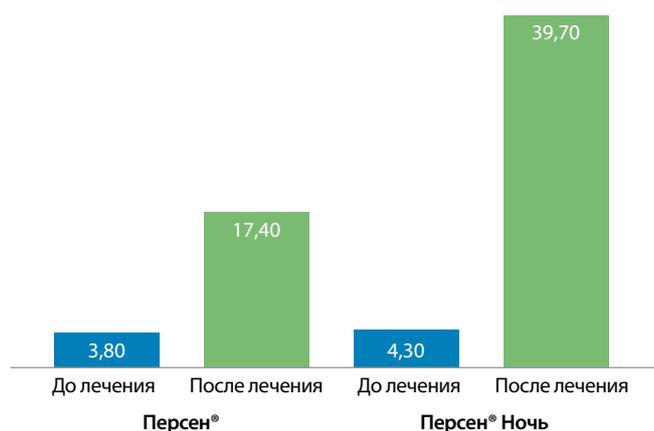


Рис. 1. Динамика параметра «Засыпание через 10–15 мин после отхода ко сну» до и после терапии в 2 группах пациентов, % ($p < 0,05$)

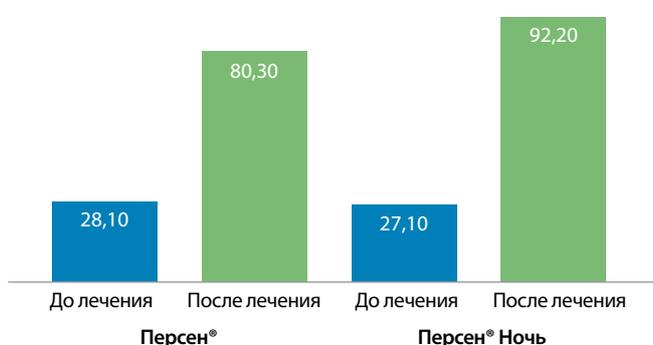


Рис. 2. Динамика параметра «Засыпание через 30 мин после отхода ко сну» до и после терапии в 2 группах пациентов, % ($p < 0,05$)

прессивными свойствами компонентов препаратов (мяты перечной или мелиссы).

У 1 пациента 1-й группы было отмечено высыпание, напоминающие контактный дерматит в подмышечных впадинах, у 1 больного 2-й группы — снижение концентрации внимания. Нежелательные явления расценены как возможно связанные с приемом исследуемого лекарственного средства, но не требовали его отмены и самостоятельно исчезли спустя несколько дней после начала приема. В табл. 3 представлена оценка безопасности препаратов Персен® и Персен®

Таблица 2. Динамика параметров качества сна в процессе терапии

Параметр	Значение параметра, %			
	Персен®		Персен® Ночь	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Невозможность заснуть в течение более 30 мин	71,9*	19,7*	72,9*	7,8*
Засыпание через 10–15 мин после отхода ко сну	3,8*	17,4*	4,3*	39,7*
Ночные пробуждения (более 3–4 за ночь)	62,4*	14,3*	62,2*	9,6*
Чувство невыспанности после ночного сна	35,8*	9,4	34,4*	12,5
Дневная сонливость	16,4*	4,5	16,7*	6,3

*Достоверные различия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 3. Оценка безопасности Персен® и Персен® Ночь по мнению пациентов и врачей

Препарат	Оценка (%)	
	пациентами	врачами
Персен®	«Хорошая» (93,3 %)	«Хорошая» (96,7 %)
Персен® Ночь	«Хорошая» (93,3)	«Хорошая» (96,7 %)

Ночь врачами и пациентами. Безопасность и переносимость обоих препаратов оценена как хорошая.

Заключение

Инсомнические расстройства клинически гетерогенны и регистрируются в качестве стержневых нарушений при коморбидных тревожно-депрессивных расстройствах. Динамика отдельных качественных и количественных характеристик нарушений сна при терапии препаратами Персен® и Персен® Ночь обнаруживает тенденцию к положительному обратному развитию. При этом действие препарата Персен® Ночь в отношении проявлений инсомнии более выражено, тогда как Персен® в большей степени способствует уменьшению тревожности и улучшению настроения. Важно отметить быстрое наступление эффекта от применения Персен® Ночь, который помогал больным заснуть в течение 15–30 мин (по окончании терапии 39,7 % пациентов засыпали в течение 15 мин, 92,2 % — в течение 30 мин). Кроме того, Персен® Ночь сокращает число ночных пробуждений, уменьшает дневную сонливость и улучшает качество сна. Оба препарата обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности, что позволяет рекомендовать их пациентам.

Применение препаратов Персен® и Персен® Ночь в качестве лечения инсомнии и коморбидных тревожно-депрессивных расстройств на фоне нервно-мышечной патологии, наряду с соблюдением гигиены сна помогает эффективно контролировать данные состояния, избегая миорелаксирующего и синаптического воздействия. Дозирование и продолжительность приема в этом случае не отличаются от стандартной схемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002. 310 с. [Veyn A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. Night apnoea syndrome and other sleep related breath disorders: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: Eydos Media, 2002. 310 p. (In Russ.)].
2. Ohayon M.M., Shapiro C.M., Kennedy S.H. Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: comorbidity and treatment consequences. *Can J Psychiatry* 2000;45(2):166–72. PMID: 10742876.
3. Chokroverty S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disorders: a condition in search of recognition. *Muscle Nerve* 2001;24(4):451–5. PMID: 11268015.
4. Bhat S., Gupta D., Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 2012;30(4):1359–87. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.08.010. PMID: 23099142.
5. Ramezani R.J., Stacpoole P.W. Sleep disorders associated with primary mitochondrial diseases. *J Clin Sleep Med* 2014;10(11):1233–9. DOI: 10.5664/jcsm.4212. PMID: 25325607.
6. Aboussouan L.S. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(9):979–89. DOI: 10.1164/rccm.201412-2224CI. PMID: 25723731.
7. Fernandes O.E., Nacif S.R., Alves P.N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013. PMID: 26180370.
8. Милованова О.А., Гунченко М.М., Волкова Е.А. и др. Эффективность применения препарата Персен в терапии локальных и распространенных тиков в педиатрической практике. *Практика педиатра* 2010;17–21. [Milovanova O.A., Gunchenko M.M., Volkova E.A. et al. Persen efficiency in the therapy of local and generalized facial spasms in the pediatric practice. *Praktika pediatria = Pediatrician's Practice* 2010;17–21. (In Russ.)].
9. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия в неврологии. СПб.: Н-Л, 2009. 320 с. [Barnaulov O.D., Pospelova M.L. Phitotherapy in neurology. Saint Petersburg: N-L, 2009. 320 p. (In Russ.)].
10. Мальмберг С.А., Огурцова Е.А. Эффективность препарата Персен при субпороговых тревожных расстройствах у подростков. *Consilium medicum. Педиатрия* 2008;(2):31–5. [Mal'mberg S.A., Ogurtsova E.A. Persen efficiency at subthreshold anxious disorders and teenagers. *Consilium medicum. Pediatriya = Consilium Medicum. Pediatrics* 2008;(2):31–5. (In Russ.)].
11. Пеконида А.В., Вострокнутов Н.В. Применение Персена при психосоматических расстройствах у детей. *Врач* 2009;(7):54–6. [Peconidi A.V., Vostroknutov N.V. Persen at children's psychosomatic disorders. *Vrach = Physician* 2009;(7):54–6. (In Russ.)].
12. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна. *Фарматека* 2008(8):27–30. [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: application possibilities at anxious and sleep disorders. *Pharmateca = Pharmateca* 2008;(8):27–30. (In Russ.)].
13. Saeed S.A., Bloch R.M., Antonacci D.J. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. *Am Fam Physician* 2007;76(4):549–56. PMID: 17853630.
14. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* 2010;9:42. DOI:10.1186/1475-2891-9-42. PMID: 20929532.
15. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33(2):47–53. PMID: 10761819.
16. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(4):353–56. PMID: 12404572.
17. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005;19(4):414–21. PMID: 15982998.
18. Kennedy D.O., Little W., Haskell C.F. et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res* 2006;20(2):96–102. PMID: 16444660.
19. Bhattacharyya D., Jana U., Debnath P.K. et al. Initial exploratory observational pharmacology of *Valeriana wallichii* on stress management: a clinical report. *Nepal Med Coll J* 2007;9(1):36–9. PMID: 17593676.
20. Bent S., Padula A., Moore D. et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006;119(12):1005–12. PMID: 17145239.
21. Cases J., Ibarra A., Feuillère N. et al. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition and Metab* 2011;4(3):211–8. PMID: 22207903.
22. Fernandes O.E., Nacif S.R., Alves P.N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013. PMID: 26180370.